

14 OKT. 2004

**ÖSTERREICHISCHES PATENTAMT**

A-1200 Wien, Dresdner Straße 87

Kanzleigeühr € 20,00  
Schriftengebühr € 78,00

REC'D 22 OCT 2004

WIPO

PCT

Aktenzeichen **A 1309/2003**

Das Österreichische Patentamt bestätigt, dass

**die Firma Dr. Gergely & Co.**  
**in A-1053 Wien, Gartengasse 8,**

am **20. August 2003** eine Patentanmeldung betreffend**"Verfahren zur Herstellung von Brausegranulaten im Vakuum",**

überreicht hat und dass die beigeheftete Beschreibung mit der  
ursprünglichen, zugleich mit dieser Patentanmeldung überreichten  
Beschreibung übereinstimmt.

Österreichisches Patentamt

Wien, am 26. August 2004

Der Präsident:

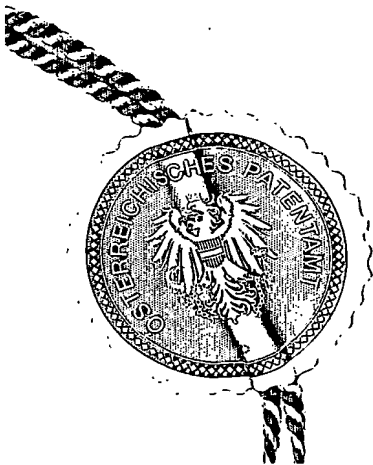
i. A.



**HRNCIR**  
Fachoberinspektor

**PRIORITY  
DOCUMENT**

SUBMITTED OR TRANSMITTED IN  
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)



A1309/2003

osia

Urtext

(51) IPC:

AT PATENTSCHRIFT

(11) Nr.

(Bei der Anmeldung sind nur die eingerahmten Felder auszufüllen - bitte fett umrandete Felder unbedingt ausfüllen!)

(73) Patentinhaber (bzw. -inhaber):  
**Dr. Gergely & Co. in Wien (AT)**

(54) Titel der Anmeldung:  
**Verfahren zur Herstellung von Brausegranulaten im Vakuum**

(61) Zusatz zu Patent Nr.

(66) Umwandlung von *GM* /

(62) gesonderte Anmeldung aus (Teilung): *A* /

(30) Priorität(en):

(72) Erfinder:

(22) (21) Anmeldetag, Aktenzeichen:

, *A* /

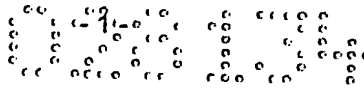
(60) Abhängigkeit:

(42) Beginn der Patentdauer:

Längste mögliche Dauer:

(45) Ausgabetag:

(56) Entgegenhaltungen, die für die Beurteilung der Patentierbarkeit in Betracht gezogen wurden:



## VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG VON BRAUSEGRANULATEN IM VAKUUM

### Technisches Gebiet

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zum Herstellen von Brausegranulaten, bei dem die Reaktionspartner in einem evakuierbaren Behälter unter Gasentwicklung im Vakuum zur Reaktion gebracht werden.

### Hintergrund der Erfindung

Brausegranulate und -tabletten können durch Mischen von alkalischen,  $\text{CO}_2$  abspaltenden Bestandteilen, insbesondere Carbonaten oder Hydrogencarbonaten, mit - vorzugsweise eßbaren, organischen - Säuren und anschließender Direkttablettierung, durch Granulierung der Brausekomponenten in einem Wirbelschicht-trockner oder Granulierung und anschließende Trocknung auf Horden hergestellt werden. Bei der Herstellung von Brausegranulaten gewinnt jedoch die Granulierung im Vakuum immer mehr an Bedeutung.

Die Vakuumgranulation ist bei der „reaktiven“ Granulation für Brausegranulate von Vorteil, bei der die Säuren und/oder deren saure Salze mit den alkalischen Bestandteilen zur Reaktion gebracht und granuliert werden. Die reaktiven Bestandteile reagieren miteinander nach Zugabe von polaren Lösungsmitteln wie Wasser oder Mischungen von Wasser mit Alkoholen bzw. Bindemittellösungen oder aufgrund des Hydratwassers zumindest eines reaktiven Bestandteils. Die Kontrolle dieser Reaktion erfordert allerdings besondere Maßnahmen zur Prozeßsteuerung.

In der PCT/US94/02870 wird ein Verfahren zur Granulation von Brausekomponenten beschrieben, wobei das Granulat nach der Reaktion unter Vakuum getrocknet wird. Die Granulation erfolgt bei atmosphärischem Druck. Durch schrittweise Zugabe der Flüssigkeit kann die Reaktion besser kontrolliert werden. Durch Anlegen eines Vakuums und Temperaturerhöhung wird die Reaktion - vor der vollständigen Umsetzung der Säure - zwischen den Brausekomponenten gestoppt und die überschüssige Flüssigkeit entfernt. Die Angaben sind allerdings unspezifisch und ge-

ben keinen Hinweis auf die Bestimmung des Endpunktes der Reaktion durch Messen der CO<sub>2</sub>-Entwicklung.

Die US-A-4,824,664 beschreibt ein Verfahren, bei dem die zur Reaktion benötigte Flüssigkeit bei einem Vakuum von 600 mbar eingesaugt wird. Die Reaktion findet dann unter Atmosphärendruck über einen Zeitraum von 25 bis 40 Minuten statt, worauf die Reaktion durch Trocknen im Vakuum gestoppt wird. Dies ist für ein rationelles Herstellungsverfahren viel zu langsam.

Die US-A-4,678,661 beschreibt ein Verfahren, bei dem die Reaktion vermeintlich durch Druckdifferenzmessung kontrolliert wird, was jedoch ohne Kontrolle des Zeitfaktors unzureichend ist. Nach jeweiliger Zwischentrocknung werden Rohstoffe zugegeben, und die Reaktion wird durch Zugabe von Flüssigkeit neuerlich gestartet, was die Produktionszeit in unerwünschter Weise verlängert.

Die EP-B1-76 340 beschreibt ein Granulationsverfahren eines pulverförmigen oder körnigen Gemisches in einem geschlossenen System unter Vakuum, wobei ein Druck über dem resultierenden Partialdruck des Lösungsmittels und unterhalb des Normaldrucks eingehalten wird. Das Vakuum bei Reaktionsstart muss möglichst niedrig sein (ca. 10 bis 20 mbar). Während der Vakuumbehandlung wird zur Passivierung der Oberfläche von zumindest einer der Reaktionskomponenten eine dosierte Menge des Lösungsmittels dem Gemisch hinzugefügt. Nach Erreichen von 1000 mbar durch die CO<sub>2</sub> - Entwicklung ab dem Lösungsmittelzusatz, wird das Gemisch getrocknet. Diese Behandlung wird wiederholt bis die durch deutliche Verlangsamung der Reaktion bzw. verminderte Gasentwicklung angezeigte Oberflächenpassivierung erreicht ist. Die entwickelte CO<sub>2</sub> Menge bei 1000 mbar dient als Parameter für den Grad der Passivierung der Oberfläche. Der Verlauf der Reaktion zwischen 10 und 1000 mbar kann je nach dem Verhältnis der Reaktionspartner durch das bei der Reaktion entstehende und nicht abgesaugte Wasser bereits leicht zu einer Überreaktion und unerwünscht starker Granulierung führen.

In der US-A-4,911,930 wird ein Heissluft- bzw. Dampfstrom mittels Unterdruck in das Granulat eingesaugt und kann nicht zur Kontrolle der Reaktion dienen.

Nachteile der angeführten Verfahren sind, daß die für die Durchführung einer optimalen Reaktion notwendigen Parameter weder eindeutig von Charge zu Charge reproduzierbar, noch unabhängig vom Einfluß der chargenbedingten Rohstoffunterschiede erfaßbar sind. Die Reaktion der Brausekomponenten wird auch durch das während der Reaktion gebildete Wasser beeinflusst. Abhängig von der Rohstoffqualität kann die Reaktion schwächer oder stärker verlaufen, wodurch unterschiedliche Mengen Wasser pro Zeiteinheit entstehen. Aufgrund dieser variierenden Reaktionsgeschwindigkeiten wird die Steuerung des Verfahrens alleine über die Zeit oder alleine über die CO<sub>2</sub>-Messung massgeblich erschwert bzw. die hoch erwünschte Möglichkeit der Automatisierung praktisch ausgeschlossen.

Wird als wesentlicher Parameter nur die Zeitspanne (wie z.B. gemäss der US-A-5,312,626 bzw. der EP-A1-525,388), in der die Reaktion abläuft, angesehen, kann diese bei unterschiedlichen Rohstoffqualitäten, z.B. bei geringfügig unterschiedlicher Restfeuchte, Korngröße etc. der Säuren und/oder deren sauren Salzen oder der CO<sub>2</sub> abspaltenden Alkalibestandteile variieren und zu unterschiedlichen Ergebnissen führen. Verläuft die Reaktion nicht ausreichend, wird eine ungenügende Umsetzung der Säuren und nicht ausreichende Passivierung erfolgen. Kommt es durch unterschiedliche Reaktivität der Brausekomponenten zu einer zu starken Reaktion, ist die Folge durch das dabei entstandene Wasser eine Übergranulation mit unerwünscht großen Agglomeraten. Eine zu starke Reaktion und Granulierung führt ausserdem bei der Herstellung von Brausegranulaten zur Bildung einer plastischen Masse, die ein Blockieren des Rührers hervorrufen kann.

Es hat sich daher gezeigt, dass die Verfahren entsprechend dem Stand der Technik nicht geeignet waren, um standardisierte Verfahren für die vollautomatische Herstellung zu erreichen. Ausserdem verlängert - wie bereits erwähnt - die Zwischentrocknung und die sich dabei ergebende Abkühlung der Masse die Produktionszeiten in unerwünschtem Masse.

#### Beschreibung der Erfindung

Aufgabe der Erfindung war es, ein Verfahren zur Herstellung von Brausegranulaten zu entwickeln, das einen kontrollierten Ablauf der chemischen Reaktion und eine standardisierte, reproduzierbare Prozesssteuerung ermöglicht sowie Abweichungen der Rohstoffqualitäten kompensieren kann, beispielsweise im Hinblick auf einen vollautomatisierten computergesteuerten Ablauf. Die Aufgabe wird durch die kennzeichnenden Merkmale des Patentanspruches 1, besonders vorteilhaft aber unter Einbezug der Merkmale eines oder mehrerer abhängiger Patentansprüche gelöst, in denen zweckmässige Aus- und Weiterbildungen der Erfindung beschrieben sind.

Erfindungsgemäß wird die gute Steuerbarkeit der Reaktion insbesondere durch die Wahl und Verknüpfung bestimmter Parameter gegeben, wie:

- Wahl des ersten und zweiten Vakuumwertes und damit der Druckdifferenz für die Gasentwicklung durch die Reaktion;
- Wahl der maximalen Anzahl der Zyklen, der maximalen Reaktionsdauer, sowie gegebenenfalls einer Obergrenze für die Rührerlast als Sicherheitsmassnahme.

Damit können für unterschiedliche Brausegranulate je nach Inhaltsstoffen ganz spezifische Reaktionscharakteristika erstellt werden, nach deren Vorgabe die weiteren Produktionschargen automatisch ablaufen können.

Auch bei durch den Rohstoff bedingten Unterschieden und damit verbundener Abweichung des Reaktionsverhaltens kann ein optimaler Reaktionsverlauf dadurch erreicht werden, dass je nachdem welches der festgelegten Maxima zuerst erreicht wird, die Reaktion durch Vakuum-Trocknen abgebrochen wird. In einem Vakuumgranulator nach dem Stand der Technik wird erfindungsgemäss z.B. als Obergrenze für die Rührerlast 160 Amp Stromaufnahme festgelegt, wenn nämlich die Masse schon leicht plastisch bzw. viskos wird. Damit lässt sich, insbesondere mit Hilfe einer elektronischen Steuerung, eine Automatisierung der Produktion und gleichzeitig eine optimale Verkürzung der Produktionszeit erzielen.

Erfindungsgemäß werden die reaktiven Bestandteile in einem evakuierbaren Behälter miteinander unter Vakuum zur Reaktion gebracht, wobei der Behälter bis zu einem 1. Vakuumwert evakuiert wird und man dann den Druck im Behälter aufgrund der bei der Reaktion entstehenden Gase mit einer vorgegebenen Druckdifferenz bis zu einem 2. Vakuumwert ansteigen lässt. Dieser Schritt wird zyklisch mit einer festgelegten Anzahl von Zyklen in einer vorgegebenen Zeit wiederholt, wonach durch Vakuumtrocknen die Reaktion gestoppt wird.

Für diesen Vorgang wurde der Begriff „Pendelvakuum“ geprägt. Mit "Pendelvakuum" wird ein Verfahren verstanden, bei dem die Reaktion zyklisch durch wiederholtes, gesteuertes Öffnen und Schließen des Ventils zur Vakuumpumpe differenziert innerhalb von vorgewählten Vakuumwerten abläuft, wobei der 1. Vakuumwert so gewählt wird, dass die Reaktion fortläuft und nicht abgebrochen wird. Dadurch kann die CO<sub>2</sub>- und Wasserentwicklung verlangsamt und kontrolliert gesteuert werden. Beim „Pendelvakuum“ wird nach Starten der Reaktion auf einen vorgewählten Vakuumwert, z.B. auf 450 mbar, evakuiert und das Ventil zur Vakuumpumpe geschlossen. Nun lässt man durch das während der Reaktion entstehende CO<sub>2</sub> und den Wasserdampf den Druck ansteigen bis zu einem zweiten vorgewählten Vakuumwert von z.B. 850 mbar. Ein Vorteil dieses Verfahrens ist, dass der Reaktionsverlauf produktspezifisch definiert werden kann, wobei neben den festgelegten Vakuumwerten und der Druckdifferenz eben ein Maximum für die Anzahl der Zyklen und für die Zeitdauer des gesamten Ablaufes - und gegebenenfalls für die Rührerlast - als Parameter festgelegt werden, innerhalb derer die Reaktion ablaufen soll. Je nach der Reaktivität der Komponenten, die u.a. z.B. von der auch nur geringfügig variierenden Korngrösse und Feuchtigkeit abhängt, wird nämlich der 2. Vakuumwert schneller oder langsamer erreicht. Meistens sollen für eine ausreichende Granulation mehrere, zumindest 2, Zyklen zwischen dem 1. und dem 2. Vakuumwert durchgeführt werden, bevor das erhaltene Granulat getrocknet wird.

Die Kenndaten und Parameter des „Pendelvakuums“, wie die Druckdifferenz, der 1. und 2. Vakuumwert, sowie die Anzahl der Zyklen und die Zeitspanne, in der die Zyklen ablaufen, gegebenenfalls auch das Maximum der Rührerlast, sind bei Pilot-

oder Scale-up-Versuchen festlegbar. Mit der Vorgabe dieser für den Reaktionsablauf wesentlichen Parameter können alle weiteren Produktionschargen eines Produktes voll automatisch ablaufen. Für jedes Produkt können diese Daten produktspezifisch festgelegt und für die weitere Produktion vorgegeben werden. Es wird z.B. bei einem Produkt ein 1. Vakuumwert von 450 mbar und ein 2. Vakuumwert von 850 mbar eingegeben (eine Druckdifferenz von 400 mbar) sowie eine Abfolge von 3 Zyklen in 3 - 4 Minuten. Damit ist der Ablauf der erforderlichen Reaktion definiert. Wird z.B. bei einem Produkt eine Abfolge von 3 Zyklen in einem Vakuumbereich zwischen 450 und 850 mbar in 3 bis 4 Minuten festgelegt und läuft die Reaktion durch eine höhere Restfeuchte im Rohstoff schneller ab, wird nach dem 3. Zyklus nach z.B. nur 3 Minuten getrocknet und dadurch die Reaktion gestoppt. Ist hingegen die Reaktivität geringer, so laufen die genannten 3 Zyklen ev. nicht komplett ab, jedoch wird die maximal vorgegebene Zeit von 4 Minuten für die Reaktion ausreichend sein, um eine zufriedenstellende Reaktionsgranulierung zu erreichen, d.h. nach der vorgegebenen maximalen Zeit wird die Reaktion durch vollständige Trocknung des Granulats gestoppt.

Ein Vorteil des erfindungsgemässen Verfahrens ist, daß der Ablauf der „reaktiven“ Granulierung durch die Wahl des Vakuumbereiches und der gewählten Druckdifferenz sowie durch die Anzahl der Zyklen in einer bestimmten Zeit im reduzierten Vakuum das bei der Reaktion - abhängig vom Dampfdruck bei den gewählten Vakuumwerten - entstehende Wasser oder Lösungsmittel verdampft, und so nicht sekundär die Reaktion beeinflusst, wodurch gezielte und gut steuerbare Reaktionen möglich werden. Speziell bei wiederholter Abfolge des „Pendelvakuums“, d.h. mehrere Zyklen der aufeinander folgenden Schritte von Evakuieren auf den ersten Vakuumwert und nachfolgendem Druckanstieg bis zu einem zweiten, festgelegten Vakuumwert in Kombination mit der Zeitbegrenzung, wird wieder die dem Dampfdruck entsprechende Menge an Wasser und  $\text{CO}_2$  abgesaugt und der Reaktion entzogen, wodurch eine unkontrollierbare Kettenreaktion vermieden werden kann und das Verfahren gut steuerbar wird.

Durch das erfindungsgemässe Verfahren ist es unabhängig von unterschiedlichen Rohstoffqualitäten der reaktiven Bestandteile möglich, sowohl von Produktions-

charge zu Produktionscharge gleichbleibende und reproduzierbare Ergebnisse zu erhalten als auch die Reaktion gezielt zu steuern. Dies ist besonders wichtig für einen automatisierten, computergesteuerten Betrieb.

Durch die verlangsamte und kontrollierte Reaktion mit „Pendelvakuum“ kann ohne Zwischentrocknung eine unmittelbare Abfolge der Reaktionszyklen stattfinden, worauf nach Abschluss der festgelegten Anzahl der Zyklen, innerhalb einer vorgegebenen Zeitspanne, das Granulat getrocknet und auf die gewünschte Korngröße zerkleinert werden kann.

Unter "Vakuum" wird in der vorliegenden Anmeldung ein Raumzustand mit einem gegenüber der umgebenden Luft verringertem Druck verstanden. Es ist wichtig, dass der Druckanstieg auf den zweiten Vakuumwert nicht bis zu dem Atmosphärendruck erfolgt, der am Standort vorherrscht. Der zweite Vakuumwert soll mindestens 10 % unter dem jeweils - am Standort - herrschenden Umgebungsdruck liegen. Die nachfolgenden Beispiele für Vakuumwerte beziehen sich auf einen Umgebungsdruck von 1 bar.

Die Druckdifferenz zwischen dem 1. und dem 2. Vakuumwert soll 200 bis 700 mbar, bevorzugt 300 bis 500 mbar, betragen.

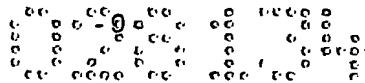
Die Wahl des 1. Vakuumwertes hängt auch von der Art und dem Dampfdruck der Flüssigkeit bzw. Lösung zur Granulierung, der Art der reaktiven Bestandteile sowie von der Produkttemperatur ab, bei der die Reaktion erfolgt. Der 1. Vakuumwert wird so gewählt, dass ein Grossteil der zum Starten der Reaktion erforderlichen Flüssigkeitsmenge nach dem erstmaligen Evakuieren auf den 1. Vakuumwert im Reaktionsbehälter zurückbleibt und für das Fortlaufen der Reaktion nach erneutem Evakuieren auf den 1. Vakuumwert ausreichend Flüssigkeit vorhanden ist. Der Druckanstieg bis zum 2. Vakuumwert wird in Abhängigkeit von der Reaktivität der reaktiven Bestandteile und der durch die Reaktion entstehenden  $\text{CO}_2$ - und Wassermenge festgelegt. Die Reaktionsgeschwindigkeit wird von der  $\text{CO}_2$ - und Wassermenge, die jeweils beim Evakuieren auf den 1. Vakuumwert aus dem Behälter entfernt wird, beeinflusst.

Für die kontrollierte Reaktion ist der Vakuumbereich von 200 mbar bis 900 mbar geeignet. Für die meisten Brausegranulate, die eßbare organische Säuren, deren Salze und Alkalihydrogencarbonate und/oder Carbonate enthalten, kann die Reaktion im reduzierten Vakuum zwischen 500 und 900 mbar ablaufen. Produktbezogen bzw. in Abhängigkeit von der verwendeten Granulationsflüssigkeit kann auch ein „Pendelvakuum“ von 250 bis 750 mbar von Vorteil sein. Je kontrollierter und damit feiner gesteuert die Reaktion ablaufen soll, umso höher kann die Anzahl der Zyklen in einer bestimmten Zeitabfolge festgelegt werden, wobei mit der Anzahl der Zyklen die Druckdifferenz zwischen dem 1. und dem 2. Vakuumwert verkleinert werden kann.

Da aufgrund der erfindungsgemässen Massnahmen das Verfahren nun automatisiert und computergesteuert durchgeführt werden kann, kann man zur Feinsteuerung des Reaktionsverlaufes die Verfahrensparameter, d.h. den 1. und den 2. Vakuumwert und auch die Druckdifferenz, von Zyklus zu Zyklus variieren. Daher ist es nicht unbedingt notwendig, bei jedem Zyklus auf denselben 1. Vakuumwert zu evakuieren bzw. auf immer denselben 2. Vakuumwert zu entspannen, wobei es aber wesentlich ist, die anderen Verfahrensparameter wie Zyklenanzahl in der Zeitspanne festzulegen.

Abhängig vom Wirkstoff oder den eingesetzten reaktiven Bestandteilen kann in bestimmten Fällen eine stärkere Umsetzung oder Granulierung erforderlich sein. In einer anderen Ausführungsform der Erfindung kann deshalb die Reaktionsgranulation gekennzeichnet durch die vier Kenndaten nach einer Vakuumzwischentrocknung und anschließendem Einbringen von Flüssigkeit und/oder Feststoffen wiederholt durchgeführt werden. Diese Feststoffe können beispielsweise essbare, organische Säuren und/oder deren Salze, CO<sub>2</sub> abspaltende, alkalische Brausekomponenten, Wirkstoffe und/oder Neutralstoffe sein.

In einer weiteren Ausführungsform der Erfindung kann zusätzliche Flüssigkeit ohne eine Vakuumzwischentrocknung, gegebenenfalls während der laufenden Reaktion, direkt zugefügt werden. Diese Verfahrensvariante eignet sich, beispielsweise



se, für die Herstellung von Calciumgranulaten, da bei der Zugabe von Calciumcarbonat das Granulat abtrocknet.

Selbstverständlich können die zugefügten Feststoffe in diesen letzten beiden Ausführungsformen sich von jenen der Ausgangsstoffe der ersten reaktiven Granulierung unterscheiden.

Zur Durchführung des Verfahrens wird der evakuierbare Behälter, beispielsweise eine Trommel oder ein Kessel, mit den die reaktiven Bestandteile enthaltenen Ausgangsstoffen beladen, die zum Reaktionsstart erforderliche Flüssigkeitsmenge zugefügt und das Programm gestartet, das nach den vorgegebenen Werten der vier Parameter wie 1. und 2. Vakuumwert, Vorgabe der Druckdifferenz, der maximalen Zyklen in der maximalen Zeit automatisch gesteuert ablaufen kann. Die Steuerung des Verfahrens kann nun so erfolgen, dass zum Erreichen der gewünschten Eigenschaften des Endprodukts sowohl eine maximale Anzahl der Zyklen als auch eine maximale Verfahrensdauer für die Reaktion der reaktiven Bestandteile festgelegt werden und die Reaktion nach dem Erreichen des ersten Maximums, d.h. entweder der Anzahl der Zyklen oder der Verfahrensdauer, abgebrochen wird. Der Abbruch der Reaktion kann durch Vakuumtrocknung erfolgen, wobei der Behälter mit dem Granulat auf zumindest 50 mbar, bevorzugt 10 bis 20 mbar, evakuiert wird. Danach werden die weiteren Prozeßschritte, z.B., Zumischung weiterer Inhaltsstoffe, weitere Granulierung, Endtrocknung, Zerkleinerung, Sieben und Entleerung, angesteuert.

Es können verschiedene Arten von Vakuumpumpen eingesetzt werden, wie Drehschieber-, Flüssigkeitsring- oder Schraubenrotorpumpen, mit einem an die Behältergröße angepassten Nennsaugvermögen, die in der Lage sein sollen, einen Enddruck von  $1 \cdot 10^{-1}$  mbar zu erreichen und den leeren Behälter in 30 Sekunden bis zwei Minuten auf 10 mbar zu evakuieren.

Bei einer "reaktiven" Granulation kann das erfindungsgemäße Verfahren, unabhängig von der Temperatur und Art, wie die Reaktion gestartet wird, Anwendung finden. Die Temperatur, bei der das erfindungsgemäße Verfahren durchgeführt

wird, ist nicht kritisch. Es kann bei Raumtemperatur oder bei einer erhöhten Produkttemperatur von z.B. 40 bis 80 °C gearbeitet werden. Die Flüssigkeit, die als Granulierflüssigkeit dient, kann entweder auf einen der Reaktionspartner, wie die eßbaren organischen Säuren oder die CO<sub>2</sub> abspaltenden alkalischen Brausebestandteile, aufgebracht werden, bevor der zweite Reaktionspartner zugefügt wird, oder direkt zu einer Mischung der Brausekomponenten eingebracht werden. Das Einbringen der Flüssigkeit kann, wie in der US 4 824 664 beschrieben, durch Einsaugen unter Vakuum erfolgen. Bei Brausegranulaten hängt die erforderliche Flüssigkeitsmenge von der Reaktivität und der Korngröße der sauren und/oder CO<sub>2</sub> abspaltenden Komponenten ab. Meistens liegt sie zwischen 0,1 und 3 Gewichtsprozent, bezogen auf die Gesamtmasse des Granulats. Hat der Rohstoff eines oder beider Reaktionspartner einen höheren Anteil an Restfeuchte, so laufen die Zyklen schneller ab, wobei entsprechend des erfindungsgemäßen Verfahrens, das nicht nur zeitgesteuert ist, durch die vorgegebene Anzahl der Zyklen eine Überreaktion und Übergranulation verhindert wird. Bei geringerer Restfeuchte laufen die Zyklen verlangsamt ab, es wird aber in diesem Falle durch die maximal festgelegte Verfahrensdauer trotzdem die erforderliche Reaktion und Granulierung für eine entsprechende Passivierung der Säuren erzielt.

Als Flüssigkeiten können für Brausegranulate, abgesehen von polaren Lösungsmitteln, auch Bindemittellösungen in Wasser, Alkoholen oder Mischungen davon eingesetzt werden, wie z.B. Polyvinylpyrrolidone, Polyethylenglycol bzw. Hydroxypropylmethylcellulose, Zuckerlösungen oder Lösungen von Zuckeralkoholen bzw. Kolloiden. Weiters können reaktive Lösungen eingesetzt werden, wie z.B. Lösungen von organischen Säuren in Wasser oder Wasser/Ethanol, oder von sauren Salzen der eßbaren organischen Säuren oder von deren alkalischen Salzen.

Zu den reaktiven Bestandteilen zählen bei Brausegranulaten zumindest eine saure Brausekomponente; d.h.: eine feste, organische Säure und/oder deren Salze, und zumindest eine CO<sub>2</sub> - abspaltende, alkalische Brausekomponente. Die organische Säure ist bevorzugt essbar. Es können auch mehrere verschiedene organische Säuren und/oder deren Salze und/oder CO<sub>2</sub> - abspaltende Brausekomponenten miteinander zur Reaktion gebracht werden. Weiters sind in bestimmten Ausführungs-

formen der Erfindung Wirkstoffe, beispielsweise Mineralstoffe wie Calciumcarbonat, Magnesiumcarbonat und/oder Magnesiumoxyd sowie Ascorbinsäure, als reaktive Bestandteile enthalten.

Das erfindungsgemäße Verfahren ist weiters geeignet für die Herstellung von Brausegranulaten, bei der die Freisetzung von Wasser aus Hydraten der reaktiven Bestandteile unter Temperatur zur Granulierung genützt wird. Als "Hydrat" werden chemische Verbindungen von organischen oder anorganischen Substanzen mit  $H_2O$  verstanden, wobei das  $H_2O$  nicht Bestandteil von Komplexverbindungen ist. Das gebundene  $H_2O$  wird auch als Kristallwasser oder Hydratwasser bezeichnet.

Hierfür können wasserhaltige organische Säuren wie z.B. Zitronensäure-Monohydrat oder wasserhaltiges Natriumcarbonat verwendet werden, die bei steigender Temperatur Wasser abgeben, das für die „reaktive“ Granulierung erforderlich ist. Dieser Prozeß ist bekannt als „schwer kontrollierbar, um reproduzierbare Ergebnisse zu erzielen“ (Lachman & Lieberman: Pharmaceutical dosage forms, 1980; Seite 233). Mit dem erfindungsgemäßen Verfahren, hingegen, kann ein gut kontrollierbarer und reproduzierbarer Prozeß durchgeführt werden, bei dem die Anzahl der Zyklen des Pendelvakuums zwischen zwei festgelegten Vakuumwerten in einer bestimmten Zeit erfolgt, wodurch ein Teil des Wassers (die Menge ist abhängig vom Dampfdruck des Wassers bei der gewählten Temperatur und dem gewählten Vakuumwert) sowie ein Teil des  $CO_2$  bei wiederholenden Zyklen abgesaugt wird und den Prozeß nicht mehr unkontrolliert beeinflussen kann.

Das erfindungsgemäße Verfahren kann für die Herstellung der verschiedensten Brausegranulate und von Brausetabletten, die aus diesen Brausegranulaten herstellbar sind, verwendet werden, z.B.:

- Granulate mit Wirkstoffen, die mit den sauren Brausekomponenten oder den alkalischen Brausekomponenten reagieren.
- Granulate mit Wirkstoffen, die mit den eingesetzten Brausekomponenten nicht reagieren, aber gemeinsam mit der Brausebasis granuliert werden,

- Basisbrausegranulate, die nach der Granulation mit für Brausetabletten geeigneten Wirkstoffen und gegebenenfalls Hilfsstoffen, Neutralstoffen und Aromen vermischt werden. Beispiele für geeignete Gruppen von Wirkstoffen sind: Analgetika, Antipyrrhetika, Antihistaminika, Antiallergika, Antibiotika, Antidiabetika, Onkolytika, Expektorantien, Elektrolytpräparate, Laxantien, Vitamine, Phytopharmaka, Herz/Kreislaufmittel, Schmerzmittel, Antidiarrhoemittel, Diuretika und durchblutungsfördernde Mittel.

Die Erfindung wird durch die nachfolgenden Beispiele weiter erläutert.

#### Beispiel 1:

In einen Vakuumgranulator mit Manteltemperatur 90 °C wird wasserfreies Natriumhydrogencarbonat und Zitronensäuremonohydrat in einem dem gewünschten pH-Wert entsprechenden Verhältnis beladen und 5 Minuten bis zur Homogenität vermischt.

Für die Reaktion wird ein Pendelvakuum mit 2 vorgewählten Vakuumwerten, z.B. 550 und 900 mbar, gewählt, wobei auf 550 mbar evakuiert wird und das Ventil zur Vakuumpumpe geschlossen wird. Danach wird die Reaktion gestartet und langsam bei ansteigender Temperatur Wasser aus dem Zitronensäuremonohydrat freigesetzt. Es kommt dadurch zu einem Druckanstieg bis 900 mbar. Bei diesem Wert wird das Ventil wieder geöffnet, der Kessel erneut auf 550 mbar evakuiert und dieser Vorgang unter Festlegung der Zyklenanzahl und Zeit wiederholt, bis die gewünschte Umsetzung und Granulierung sowie die vorgegebene Trockentemperatur von 50 bis 60 °C erreicht wird. Danach wird das Pendelvakuum abgeschaltet und das Granulat mit voller Pumpenleistung vakuumgetrocknet.

Durch das wiederholte Absaugen des bei der Reaktion entstandenen Wassers und CO<sub>2</sub>'s, sowie den Ablauf der Reaktion zwischen zwei Vakuumwerten und entsprechender Druckdifferenz, der Zyklenanzahl in einer vorgegebenen Zeit, kann eine unerwünschte Übergranulation und zu starke Umsetzung des Zitronensäuremono-

hydrats in die Zitronensäuresalze – woraus ein reduzierter Brauseeffekt des Granulates resultieren würde – vermieden werden.

## Beispiel 2

Herstellung eines Brausegranulates, das für verschiedenste Wirkstoffe und/oder Wirkstoffkombinationen, u.a. Vitamine und Spurenelemente, eingesetzt werden kann, wobei das auf die gewünschte Korngröße zerkleinerte Brausegranulat mit den entsprechenden Wirkstoffen sowie Süßstoffen und gegebenenfalls Aromen sowie Füllstoffen gemischt wird. Das Granulat kann entweder in Sachets abgefüllt werden oder bei Bedarf mit Schmiermittel versetzt und zu Tabletten verpreßt werden.

Ein Vakuumgranulator mit beheizbarem Mantel wird beladen mit 31,76 Gew. Teilen Zitronensäure, die unter Rühren auf 50 °C aufgeheizt wird. Bei Erreichen der Temperatur werden 0,16 Gew. Teile Wasser unter Rühren zugefügt und 5 Minuten verteilt. Anschließend werden 12,3 Gew. Teile Natriumhydrogencarbonat zugegeben, der Rührer und das „Pendelvakuum“ für die Reaktionssteuerung eingeschaltet mit dem vorgegebenen Vakuumwert 1 = 450 mbar, Vakuumwert 2 = 850 mbar; und der Anzahl von 4 Zyklen ("Pendel") innerhalb von 3 - 4 Minuten. Nach Ende des 4. Zyklus ("Pendels") z.B. nach 3 ½ Minuten wird das Programm abgeschaltet. Danach wird zum Trocknen des Granulates der Vakuumgranulator voll evakuiert. Das nun getrocknete Granulat wird auf die gewünschte Korngröße gesiebt und kann je nach Bedarf als Basisbrausegranulat verwendet werden.

Für den vollautomatischen Betrieb können die in Pilotversuchen ermittelten Kenn-  
daten für das Produkt eingestellt werden wie Vakuumbereich, Vakuumwerte 1 und 2 und damit die Druckdifferenz, Anzahl der Zyklen und Dauer des Pendelvakuums, wodurch das Verfahren schrittweise nach dem jeweiligen Erreichen der eingestellten Werte ablaufen kann.

## Beispiel 3     Magnesiumbrausegranulat

In einem Vakuumgranulator mit beheizbarem Mantel werden eingebracht: 31,4 Gew. Teile Zitronensäure, 5,9 Gew. Teile Magnesiumcarbonat sowie gegebenenfalls Süßstoffe. Unter Rühren wird auf 50 °C aufgeheizt. Anschließend werden 0,9 Gew. Teile Wasser unter Rühren zugegeben und das Programm eingeschaltet. Die Reaktion verläuft unter reduziertem Vakuum bei den vorgegebenen Werten zwischen 500 und 900 mbar mit 5 Zyklen in 7 bis 9 Minuten ab.

Je nach Reaktivität der Säure und des Carbonats wird entweder nach dem 5 Zyklus oder nach der maximalen vorgegebenen Zeit (z.B. 9 Minuten), das „Pendelvakuuum“ abgeschaltet.

Danach werden 4,4 Gew. Teile Kaliumhydrogencarbonat, 3,0 Gew. Teile Magnesiumoxyd sowie 1,0 Gew. Teile Zitronensäure zugemischt und die Mischung wird mit 0,55 Gew. Teilen einer Zitronenlösung in 50 %igem Ethanol unter Rühren versetzt. Die Reaktion verläuft unter einem zweiten, vorgegebenen „Pendelvakuuum“ zwischen 450 und 750 mbar mit 2 Zyklen in 5 Minuten. Nach dem 2. Zyklus und 5 Minuten wird das Pendelvakuuum abgeschaltet, und das Produkt unter langsamem Rühren mit Voll-Vakuum getrocknet. Nach dem Sieben auf die gewünschte Körnung kann zu dem erhaltenen Granulat Aroma zugemischt werden und das Granulat entweder in Sachets abgefüllt oder zu Tabletten verpreßt werden.

#### Beispiel 4 (Vergleichsversuch)

Es wurde das Verfahren nach der EP-B-0 076 340 (Stand der Technik) mit dem erfindungsgemässen Verfahren verglichen.

##### a) Verfahren nach der EP-B-0 076 340

Zitronensäure, Ascorbinsäure und Süßstoffe wurden auf 60°C aufgeheizt. Dann wurde Natriumhydrogencarbonat zugemischt und auf 10 mbar evakuiert. Nun wurde 21 ml Wasser zugegeben und die Reaktion gestartet. Der Druck stieg in 28 sec. auf 1 bar an, wobei das Granulat sehr plastisch wurde und sich am Rührer anklebte, wodurch es fast zu einer Blockade des Rührers kam.

Danach wurde das Produkt getrocknet durch Evakuierung bis auf 19 mbar in 15 Min. Nach Zugabe von 21 ml Wasser wurde die Reaktion erneut gestartet und der Druck stieg in 45 sec. auf 1 bar an, wobei das Granulat sehr viscos (plastisch) wurde und sich Agglomerate bildeten. Es erfolgte eine Zugabe von Natriumcarbonat und anschliessende Trocknung, wobei das Produkt nur langsam trocknete und in 25 Min. nur auf 17 mbar evakuiert werden konnte.

#### b) Verfahren nach der Erfindung

Zitronensäure, Ascorbinsäure und Süsstoffe wurden auf 60°C aufgeheizt. Dann wurde Natriumhydrogencarbonat zugemischt und 21 ml Wasser zugegeben. Nun wurde ein "Pendelvakuum" eingeschaltet, festgelegt zwischen einem 1. Vakuumwert von 500 mbar und einem 2. Vakuumwert von 900 mbar. Es wurden 3 Zyklen in 65 sec. durchgeführt. Die Masse war leicht schollig, nur etwas plastisch und konnte vom Rührer gut durchgemischt werden, ohne dass es zu einer Blockierung oder Knollenbildung kam. Danach erfolgte die Zugabe von Natriumcarbonat und anschliessende Trocknung, bei der 15 mbar in 17 Min erreicht wurden.

#### Ergebnis:

Das erfindungsgemässe Verfahren ist wesentlich kürzer und die Granulation erfolgt deutlich kontrollierter (eine Überreaktion wird verhindert). Nach dem Verfahren der EP-B-0 076 340 ist ein zusätzlicher Verfahrensschritt mit Trocknung, nochmaliger Flüssigkeitszugabe und erneuter vollständiger Durchführung der Reaktion notwendig, um ein dem erfindungsgemässen Verfahren gleichwertiges, d.h. stabiles, Produkt zu erhalten. Durch den zusätzlichen Verfahrensschritt mit Trocknung dauert das Verfahren nach dem Stand der Technik wesentlich länger, und die kritisch ablaufende Granulationsreaktion muss ein zweites Mal durchgeführt werden.

## PATENTANSPRÜCHE

1. Verfahren zur Herstellung von Brausegranulaten, bei dem die reaktiven Bestandteile in einem evakuierbaren Behälter unter Rühren und Gasentwicklung im Vakuum miteinander zur Reaktion gebracht werden, wobei der Behälter in einem ersten Verfahrensschritt bis zu einem ersten Vakuumwert evakuiert wird, worauf man in einem zweiten Verfahrensschritt den Druck im Behälter aufgrund der bei der Reaktion entstehenden Gase bis zu einem zweiten Vakuumwert ansteigen lässt und die beiden Verfahrensschritte zyklisch wiederholt, dadurch gekennzeichnet, dass der erste Vakuumwert so gewählt wird, dass die Reaktion unabhängig von der Zugabe zusätzlicher reaktiver Bestandteile zwischen den beiden Vakuumwerten fortläuft, und dass vor Beginn der Reaktion eine maximale Zahl der Zyklen und eine maximale Reaktionsdauer - und gegebenenfalls eine Obergrenze für die Rührerlast - festgelegt werden und die Reaktion nach dem Erreichen des ersten der genannten Maxima abgebrochen wird.
2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass der erste Vakuumwert zwischen 200 und 700 mbar, insbesondere zwischen 300 und 600 mbar, und der zweite Vakuumwert über 500 mbar, insbesondere über 600 mbar gewählt wird, sowie dass die Differenz der beiden Vakuumwerte vorzugsweise 300 bis 500 mbar beträgt.
3. Verfahren zur Herstellung von Brausegranulaten nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass der zweite Vakuumwert mindestens 10% unter dem am Standort vorherrschenden Atmosphärendruck liegt.
4. Verfahren nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, dass die Zahl der Zyklen zwischen 1 und 10 gewählt wird und ein Zyklus vorzugsweise 30 bis 240, insbesondere 45 bis 120 Sec dauert.

5. Verfahren nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, dass die Reaktionsdauer im Bereich zwischen 1 und 15 Min gewählt wird.
6. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass die beiden Vakuumwerte, die maximale Zahl der Zyklen und ein Maximum für die Reaktionszeit - sowie gegebenenfalls für die Rührerlast - als Parameter für die elektronische Steuerung des Ablaufes verwendet werden.
7. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass zumindest einer der reaktiven Bestandteile oder die Mischung der reaktiven Bestandteile mit einer Flüssigkeit versetzt wird, die gegebenenfalls vor oder während dem ersten Verfahrensschritt in vorbestimmter Menge in den Behälter eingesaugt wird.
8. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass zumindest ein reaktiver Bestandteil ein Wirkstoff ist, beispielsweise Calciumcarbonat, Ascorbinsäure Magnesiumcarbonat und/oder Magnesiumoxid, der mit zumindest einem weiteren reaktiven Bestandteil reagiert, und/oder zumindest ein reaktiver Bestandteil als Hydrat vorliegt.
9. Brausegranulat, hergestellt nach einem Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass es zumindest einen Wirkstoff gewählt aus der Gruppe der Analgetika, Antipyretika, Antihistaminika, Antiallergika, Antibiotika, Antidiabetika, Onkolytika, Expektorantien, Elektrolyte, Laxantien, Vitamine, Phytopharmaka, Herz/Kreislaufmittel, Schmerzmittel, Antidiarrhoemittel, Diuretika und durchblutungsfördernde Mittel; sowie, gegebenenfalls, Hilfsstoffe, Neutralstoffe und Aromen enthält.
10. Brausetablette, hergestellt aus einem Brausegranulat nach Anspruch 9 oder herstellbar mittels eines Verfahrens nach einem der Ansprüche 1 bis 8.

## ZUSAMMENFASSUNG:

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zum Herstellen von Brausegranulaten, bei dem die Reaktionspartner - essbare, organische Säurekomponenten und  $\text{CO}_2$  abspaltende, alkalische Brausekomponenten - in einem evakuierbaren Behälter unter Gasentwicklung im Vakuum miteinander zur Reaktion gebracht werden, wobei a) der Behälter bis zu einem 1. Vakuumwert, beispielsweise 200 bis 700 mbar, evakuiert wird, b) man den Druck im Behälter dann aufgrund der bei der Reaktion des Materials entstehenden Gase bis zu einem 2. Vakuumwert, beispielsweise 500 bis 900 mbar, ansteigen lässt, und c) die Schritte a) und b) unter Fortlaufen der Reaktion zyklisch wiederholt. Der 2. Vakuumwert liegt vorzugsweise mindestens 10% unter dem am Standort vorherrschenden Atmosphärendruck. Vor Beginn der Reaktion wird eine maximale Zahl der Zyklen und eine maximale Reaktionsdauer - sowie gegebenenfalls eine Obergrenze für die Rührerlast - festgelegt und die Reaktion nach dem Erreichen des ersten der genannten Maxima abgebrochen.